

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
2 août 2001 (02.08.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/55122 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 251/10, 251/52, 251/72, A61P 3/10, A61K 31/53

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/00241

(22) Date de dépôt international :
25 janvier 2001 (25.01.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/00996 26 janvier 2000 (26.01.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LIPHA**
[FR/FR]; 34, rue Saint Romain, F-69008 Lyon (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **MOINET, Gérard** [FR/FR]; 15, rue Lamartine, F-91400 Orsay (FR). **CRAVO, Daniel** [FR/FR]; 123, avenue Jules Ferry, F-78500 Sartrouville (FR). **DOARE, Liliane** [FR/FR]; 33, avenue Marmont, F-91170 Viry Chatillon (FR). **KERGOAT, Micheline** [FR/FR]; 5, Villa des Bois, F-91440 Bures-sur-Yvette (FR). **MESANGEAU, Didier** [FR/FR]; 5, rue Auguste Renoir, F-77380 Combs la Ville (FR).

(74) Mandataires : **JACOBSON, Claude** etc.; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

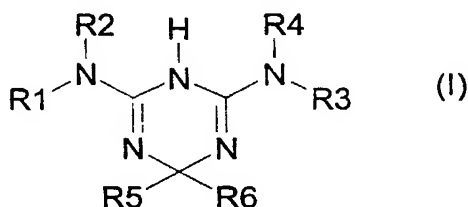
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: DIHYDRO-1,3,5-TRIAZINE AMINE DERIVATIVES AND THEIR THERAPEUTIC USES

(54) Titre : DERIVES AMINES DE DIHYDRO-1,3,5-TRIAZINE ET LEURS APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: . The invention concerns compounds of general formula (I) wherein: R1, R2, R3, R4, R5 and R6 are as defined in Claim 1. Said compounds are useful in the treatment of pathologies related to the insulin-resistance syndrome.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule générale (I) dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5 et R6 sont tels que définis dans la revendication 1. Ces composés sont utilisables dans le traitement des pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance.

WO 01/55122 A1

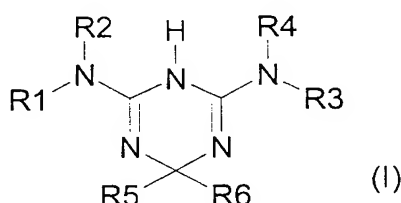
Dérivés aminés de dihydro-1,3,5-triazine et leurs applications en thérapeutique

La présente invention concerne des dérivés aminés de dihydro-1,3,5-triazine utiles dans le traitement de pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance.

Des dérivés aminés de dihydro-1,3,5-triazine ayant des propriétés hypoglycémiantes ont été décrits dans JP-A-73 64 088 et JP-A-79 14 986.

La présente invention vise à fournir de nouveaux composés ayant des propriétés améliorées.

La présente invention a ainsi pour objet un composé de formule générale (I) :



dans laquelle :

R1, R2, R3, et R4 sont choisis indépendamment parmi les groupes :

-H,

-alkyle (C1-C20) substitué ou non par halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), cycloalkyle (C3-C8),

-alkylène (C2-C20) substitué ou non par halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5)

-alkyne (C2-C20) substitué ou non par halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5)

-cycloalkyle (C3-C8) substitué ou non par alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5)

-hétérocycloalkyle (C3-C8) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5)

-aryl (C6-C14) alkyle (C1-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-aryle (C6-C14) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-

C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-hétéroaryle (C1-C13) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5),
5 alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

R1 et R2 d'une part et R3 et R4 d'autre part pouvant former avec l'atome d'azote un cycle à n chaînons (n compris entre 3 et 8) comprenant ou non un ou
10 plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et pouvant être substitué par un ou plusieurs groupements suivants : amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

15 R5 et R6 sont choisis indépendamment parmi les groupes :

-H,

-alkyle (C1-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy,
20 carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-alkylène (C2-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

25 -alkyne (C2-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-cycloalkyle (C3-C8) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy,
30 carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-hétérocycloalkyle (C3-C8) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-

C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-aryle (C6-C14) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-hétéroaryle (C1-C13) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

- aryl (C6-C14) alkyle(C1-C5) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

R5 et R6 pouvant former avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés un cycle à m chaînons (m compris entre 3 et 8) comprenant ou non un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et pouvant être substitué par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

ou pouvant former avec l'atome de carbone un reste polycyclique en C10-C30 substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

l'atome d'azote d'un groupe hétérocycloalkyle ou hétéroaryle pouvant être substitué par un groupe alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C8), aryle(C6-C14), aryl(C6-C14)alkyle(C1-C5) ou acyle(C1-C6),

à l'exclusion des composés de formule I dans laquelle :

a - R1 = H, R2 = H, R3 = H, R5 = CH3, R6 = CH3 et R4 = phénéthyle, phénoxyéthyle, 2-phénylthioisopropyle ou benzyle ;

b - R1 = H, R2 = H, R3 = H ou CH3, R4 = H, méthyle, butyle ou phénéthyle, R5 = H ou éthyle et R6 est 3-méthyl-5-isoxazolyle, 5-méthyl-3-isoxazolyle, 3-méthyl-5-pyrazolyle ou (5-méthyl-3-isoxazolyl)méthyle,

c - R1, R2, R3 et R4 représentent un atome d'hydrogène,

5 ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables.

Par cycle à m chaînons formé par R5 et R6, on entend en particulier un cycle saturé tel qu'un groupe cyclohexyle, pipéridinyle ou tétrahydropyrannyle.

Par groupe polycyclique formé par R5 et R6, on entend un groupe
10 polycyclique carboné éventuellement substitué et en particulier un reste de stéroïde.

Un groupe particulier de composés de formule (I) est celui dans laquelle R5 est l'hydrogène.

Un autre groupe particulier de composés de formule (I) est celui dans
15 laquelle R5 et R6 forment avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés un cycle à m chaînons, (m compris entre 3 et 8) comprenant ou non un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et pouvant être substitué par un ou plusieurs groupements suivants : alkyle (C1-C5), amino, hydroxy, alkylamino(C1-C5), alkoxy(C1-C5), alkylthio(C1-C5), aryle(C6-C14), aryl(C6-C14)-alkoxy(C1-C5),

20 ou forment avec l'atome de carbone un reste polycyclique en C10-C30 substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle.

25 Un autre groupe particulier de composés de formule (I) est celui dans laquelle R5 et R6 sont choisis indépendamment parmi les groupes :

-alkyle (C1-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy,
30 carboxyméthyle ou carboxyéthyle.

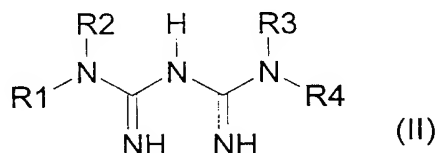
Un groupe plus particulier de composés de formule (I) est celui dans laquelle R1 et R2 sont choisis indépendamment parmi les groupes spécifiés ci-dessus à l'exception de l'atome d'hydrogène et R3 et R4 représentent un hydrogène. Plus particulièrement, un groupe préféré de composés de formule (I)

est celui dans laquelle R1 et R2 sont un groupe alkyle, avantageusement méthyle, et R3 et R4 représentent un hydrogène.

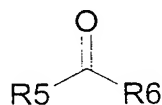
L'invention se rapporte également aux formes tautomères, aux
5 énantiomères, diastéréoisomères et épimères des composés de formule générale (I).

Les composés de formule générale (I) possèdent des atomes d'azote basiques qui peuvent être monosalifiés ou disalifiés par des acides organiques ou minéraux.

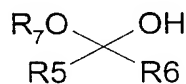
10 Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule générale (II)



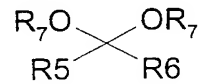
dans laquelle R1, R2, R3 et R4 sont définis tels que précédemment, avec un composé de formule général (III), (IV) ou (V)



(III)



(IV)



(V)

15

dans lesquelles R5 et R6 sont définis tels que précédemment et R7 est un groupement méthyle ou éthyle, dans un solvant polaire (par exemple éthanol ou diméthylformamide) en présence d'un acide organique (par exemple l'acide
20 camphorsulfonique) ou minéral (par exemple l'acide chlorhydrique).

Les composés de formule générale (II) sont des biguanides dont la synthèse est maîtrisée par tous les hommes de l'art. Nous citons pour exemple certaines publications décrivant la synthèse de tels composés (FR 1537604, FR 2132396 ; K. H. Slotta and R. Tschesche, Ber., 1929(62b), 1398 ; S. L. Shapiro,
25 V. A. Parrino, E. Rogow and L. Freedman, J. Org. Chem., 1959(81), 3725 ; S. L.

Shapiro, V. A. Parrino, and L. Freedman, J. Org. Chem., 1959(81), 3728 ; S. L. Shapiro, V. A. Parrino, and L. Freedman, J. Org. Chem., 1959(81), 4636).

Les composés selon la présente invention sont utiles dans le traitement des pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance (syndrome X).

5 L'insulinorésistance se caractérise par une réduction de l'action de l'insuline (cf. Presse Médicale, 1997, 26(n°14), 671-677) et est impliquée dans un nombre important d'états pathologiques, tel que le diabète et plus particulièrement le diabète non-insulino-dépendant (diabète de type II ou NIDDM), la dyslipidémie, l'obésité, l'hypertension artérielle, ainsi que certaines complications
10 microvasculaires et macrovasculaires comme l'athérosclérose, les rétinopathies et les neuropathies.

A ce sujet, on se rapportera par exemple à Diabètes, vol 37, 1988, 1595-1607 ; Journal of Diabetes and its complications, 1998, 12, 110-119 ou Horm. Res., 1992, 38, 28-32.

15 Notamment les composés de l'invention présentent une forte activité hypoglycémiante.

Les composés selon la présente invention sont également utilisables pour traiter les complications chroniques qui sont notamment dues à la formation "d'advanced glycosylation end-products" noté AGE's, issus de la réaction de
20 glycoxydation entre le glucose, ses dérivés d'oxydation et les fonctions amino des protéines, dont les réactions dites de Maillard de glycation du glyoxal par exemple.

En effet, des données récentes de la littérature montrent clairement l'impact des AGE's sur les complications rénales (Nephrol. Dial. Transplant., 2000, 15 (suppl 2), 7-11), sur l'athérosclérose, la maladie d'Alzheimer et autres
25 maladies de neurodégénérescence (Glycoconj. J., 1998, 15(10), 1039-42 ; Brain Res., 2001, 888(2), 256). La formation d'AGE peut également jouer un rôle important dans la pathogénèse de l'angiopathie, notamment chez les diabétiques, ainsi que dans la sénilité (J. Neuropathol. Exp. Neurol., 2000,
30 59(12), 1094).

La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, un composé selon l'invention.

Ces compositions pharmaceutiques sont particulièrement destinées à traiter le diabète, des pathologies dues à la formation d'AGE's, telles que notamment les complications rénales, l'athérosclérose, l'angiopathie, la maladie d'Alzheimer, les maladies neurodégénératives et la sénilité.

5 Les composés pharmaceutiques selon l'invention peuvent être présentés sous des formes destinées à l'administration par voie parentérale, orale, rectale, permuqueuse ou percutanée.

Elles seront donc présentées sous forme de solutés ou de suspensions injectables ou flacons multi-doses, sous forme de comprimés nus ou enrobés, de dragées, de capsules, de gélules, de pilules, de cachets, de poudres, de suppositoires ou de capsules rectales, de solutions ou de suspensions, pour l'usage percutané dans un solvant polaire, pour l'usage permuqueux.

Les excipients qui conviennent pour de telles administrations sont les dérivés de la cellulose ou de la cellulose microcristalline, les carbonates alcalino-
15 terreux, le phosphate de magnésium, les amidons, les amidons modifiés, le lactose pour les formes solides.

Pour l'usage rectal, le beurre de cacao ou les stéarates de polyéthylèneglycol sont les excipients préférés.

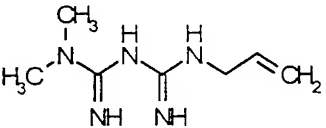
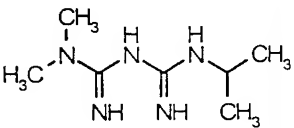
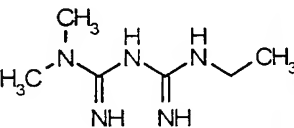
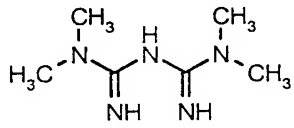
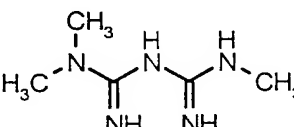
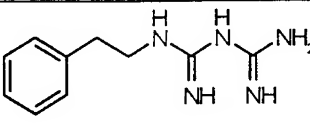
Pour l'usage parentéral, l'eau, les solutés aqueux, le sérum physiologique, les solutés isotoniques sont les véhicules les plus commodément utilisés.

La posologie peut varier dans les limites importantes (0.5 mg à 1000 mg) en fonction de l'indication thérapeutique et de la voie d'administration, ainsi que de l'âge et du poids du sujet.

A titre d'exemple, voici quelques biguanides de formule II utilisés dans la
25 synthèse de dérivés de formule I.

TABLEAU I

	formule	sel	Pf en °C (Köfler)
A	<chem>CN(C)C(=N)NC(=N)N</chem>	HCl	223-225

B		HCl	176-178
C		HCl	230-232
D		HCl	210-212
E		HCl	254-256
F		HCl	158-160
G		HCl	100-102

Les exemples suivants illustrent la préparation des composés de formule I.

EXEMPLE 1

5 Synthèse du chlorhydrate de 2-amino-3,6-dihydro-4-diméthylamino-6-éthyl-1,3,5-triazine

A une solution de composé A (25.7 g ; 0.155 mol dans 200 mL de DMF sont additionnés 23 mL de propionaldéhyde et 3.6 g d'acide camphorsulfonique. Après 2 heures de reflux, le solvant est éliminé sous vide et 100 mL d'acétonitrile sont ajoutés. Le solide formé est essoré et séché (21.9 g ; 69%).

5

F = 218-220°C

RMN ^1H (DMSO-d₆, 200 MHz) : 1.10 (t, 3H) ; 1.80 (m, 2H) ; 3.20 (s, 6H) ; 4.83 (m, 1H) ; 7.57 (m, 2H) ; 8.65 (s, 1H) ; 8.90 (s, 1H)

RMN ^{13}C (DMSO-d₆, 50 MHz) : 6.41 (CH₃) ; 27.59 (CH₂) ; 35.64 (CH₃) ; 60.75

10 (CH) ; 155.01 (C=N) ; 156.67 (C=N)

EXEMPLE 2Synthèse du chlorhydrate de 2,4-bis-diméthylamino-3,6-dihydro-6-méthyl-1,3,5-triazine

5 A une solution de composé E (41.10 g, 0.212 mol) dans 200 mL d'éthanol absolu sont ajoutés 61 mL d'acétal et 5 g d'acide camphorsulfonique. Le tout est porté au reflux pendant 72 heures puis concentré. Le brut est trituré avec de l'acétonitrile et le solide formé est essoré puis recristallisé dans de l'acétonitrile. 24 g (51.5%) d'un solide sont obtenus.

10

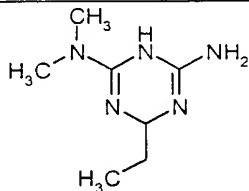
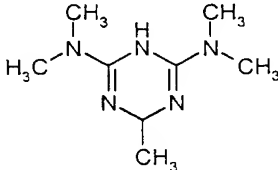
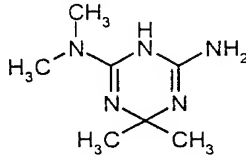
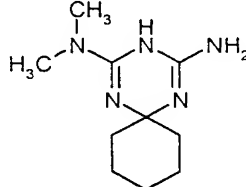
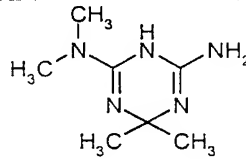
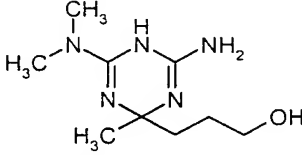
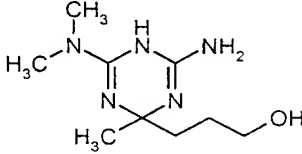
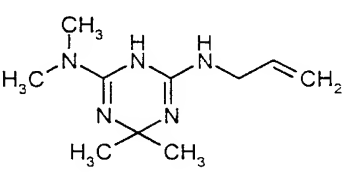
F = 200-202°C

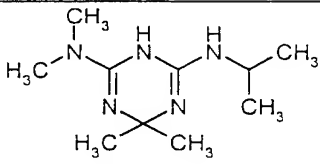
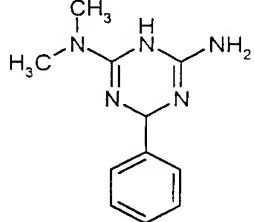
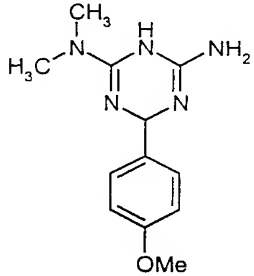
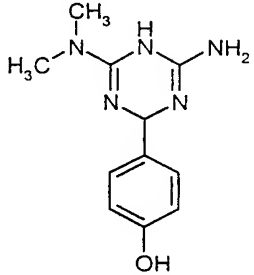
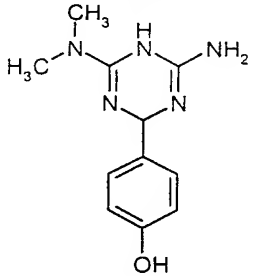
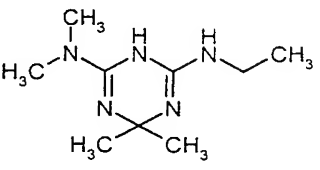
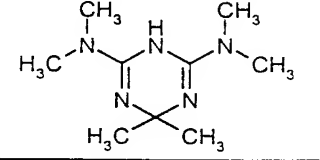
RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz) : 1.34 (d, 3H) ; 3.02 (s, 6H) ; 4.72 (m, 1H) ; 4.83 (m, 1H) ; 8.80 (s, 2H)RMN ¹³C (DMSO-d₆, 50 MHz) : 22.59 (CH₃) ; 37.76 (CH₃) ; 59.02 (CH) ; 156.35

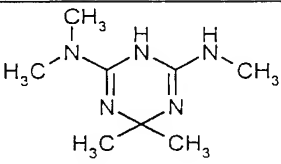
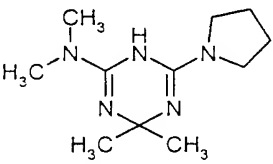
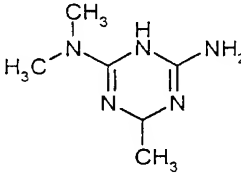
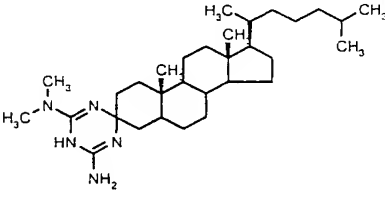
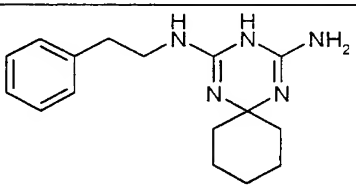
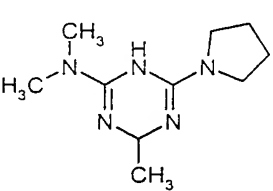
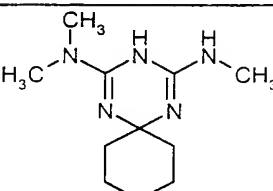
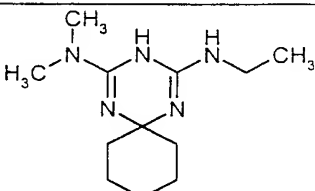
15 (C=N)

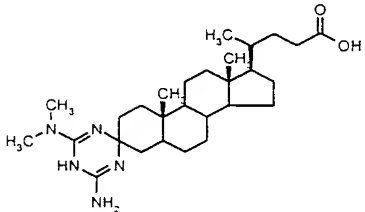
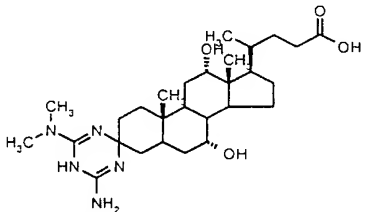
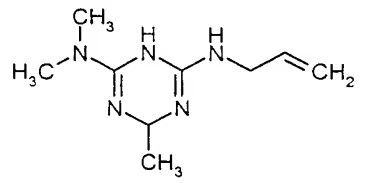
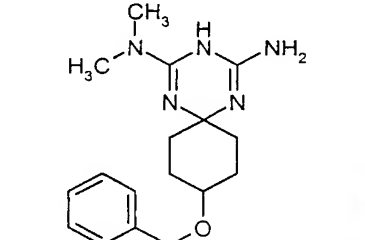
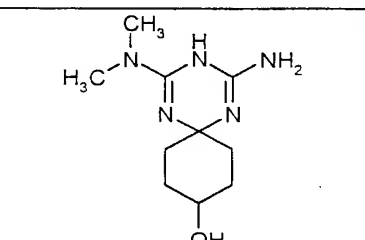
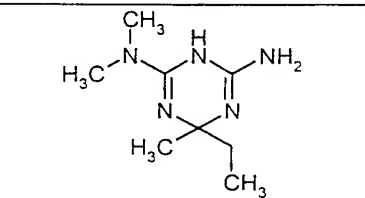

Les caractéristiques de ces composés et d'autres composés de formule I sont données dans le tableau II ci-après :

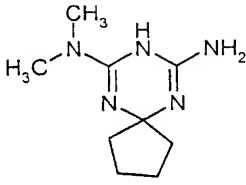
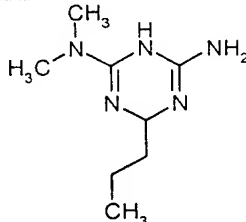
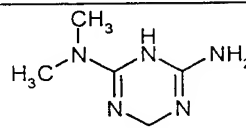
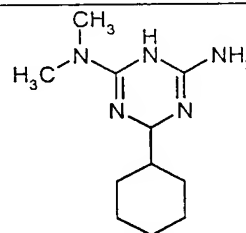
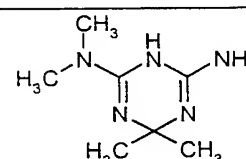
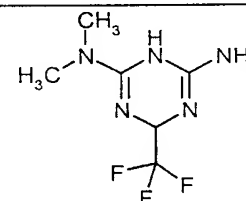
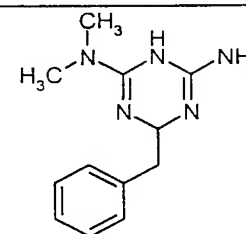
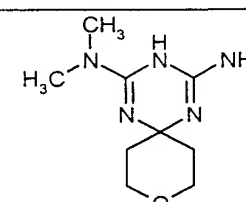
TABLEAU II

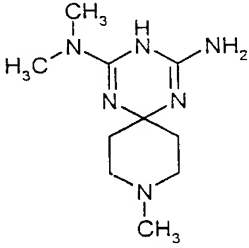
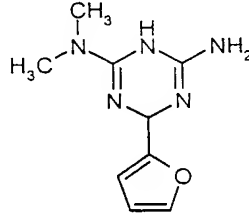
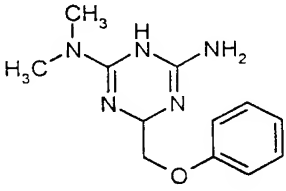
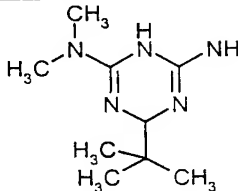
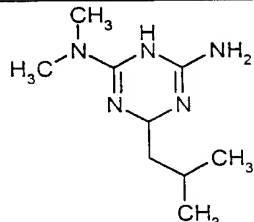
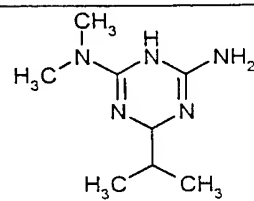
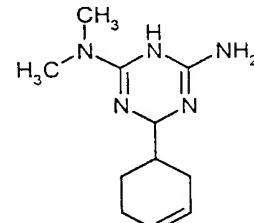
	formule	sel	Pf en °C (Köfler)	RMN ¹³ C 50.32 MHz
1		HCl	218-220	DMSO-d6 6.41, CH3 27.59, CH2 35.64, 2 CH3 60.75, CH 155.01, 156.67, 2 Cquaternaire
2		HCl	200-202	DMSO-d6 22.58, 37.75, 5 CH3 59.01, CH 156.34, 2 Cquaternaire
3			193-195	DMSO-d6 32.06, 37.40, 2 CH3 67.85, 158.16, 3 Cquaternaire
4		HCl	243-245	DMSO-d6 21.66, 25.19, 37.72, 3 CH2 37.89, 2 CH3 67.51, 156.83, 158.24, 3 Cquaternaire
5		méthanesulfonate	174-176	DMSO-d6 34.31, 41.36, 44.79, 5 CH3 69.75, 160.30, 161.44, 3 Cquaternaire
6			138-140	DMSO-d6 28.04, CH2 30.84, 37.40, 3 CH3 42.06, 62.24, 2 CH2 70.00, 158.24, 158.69, 3 Cquaternaire
7		HCl	150-152	DMSO-d6 27.39, CH2 28.78, 39.14, 3 CH3 40.21, 61.30, 2 CH2 68.46, 156.48, 157.84, 3 Cquaternaire
8		HCl	124-126	DMSO 28.95, 38.65, 2 CH3 42.77, CH2 69.75, Cquaternaire 115.93, CH2 149.12, CH 155.70, 156.16, 2 Cquaternaire

9		HCl	149-151	DMSO-d6 26.20, 32.39, 40.73, 6 CH3 46.16, CH 60.09, 158.83, 159.14, 3 Cquaternaire
10		HCl	239-241	DMSO-d6 37.78, 2 CH3 62.39, CH 126.66, 129.47, 5 CH 141.87, 156.52, 158.38, 3 Cquaternaire
11		HCl	221-223	DMSO-d6 37.23, 55.60, 3 CH3 61.88, CH 114.32, 127.66, 4 CH 133.17, 156.11, 157.86, 159.93, 4 Cquaternaire
12		HCl	251-253	DMSO-d6 37.75, 2 CH3 62.67, 116.16, 128.16, 5 CH 131.72, 156.64, 158.31, 158.88, 4 Cquaternaire
13			>260	DMSO-d6 39.55, 39.71, 2 CH3 65.92, 117.71, 130.17, 5 CH 131.72, 156.64, 158.31, 158.88, 4 Cquaternaire
14		fumarate	172-174	15.48, 29.33, 3 CH3 35.68, CH2 37.43, 2 CH3 65.71, Cquaternaire 135.47, 2 CH 156.21, 156.63, 168.35, 4 Cquaternaire
15		HCl	250-252	DMSO-d6 28.74, 37.38, 6 CH3 66.53, 155.28, 3 Cquaternaire

16		HCl	183-185	DMSO-d6 32.62, 40.96, 5 CH3 69.37, 159.30, 160.19, 3 Cquaternaire
17		HCl	>260	DMSO-d6 22.78, 2 CH3 28.96, 2 CH2 40.13, 2 CH3 42.73, 2 CH2 65.63, 155.42, 155.71, 3 Cquaternaire
18		HCl	229-231	DMSO-d6 22.97, 37.76, 3 CH3 58.59, CH 157.85, 159.39, 2 Cquaternaire
19		HCl	>260	Spectre succinct DMSO-d6 69.06, 159.78, 161.17, 3 Cquaternaire
20		carbonate	170-180	CF3CO2D 22.43, 25.71, 36.86, 38.71, 43.12, 7 CH2 67.88, Cquaternaire 127.47, 129.55, 129.93, 5 CH 140.22, 158.72, 159.65, 3 Cquaternaire
21		carbonate	>140	DMSO-d6 20.51, CH3 24.73, 25.39, 2 CH2 39.98, 2 CH3 46.44, 47.91, 2 CH2 58.49, CH 154.58, 156.63, 160.61, 3 Cquaternaire
22		HCl	>260	DMSO-d6 21.18, 24.68, 3 CH2 27.26, CH3 37.00, 2 CH2 37.37, 2 CH3 67.12, 155.89, 156.86, 3 Cquaternaire
23		HCl	248-250	DMSO-d6 15.11, CH321.17, 24.70, 35.39, 37.04, 6 CH2 37.36, 2 CH3 67.09, 155.90, 156.21, 3 Cquaternaire

24		HCl	>260	Spectre succinct DMSO-d6 67.46, 68.80, 156.76, 157.47, 157.99, 159.14, 3 Cquaternaire 175.90, 176.11, COOH
25		HCl	>260	Spectre succinct DMSO-d6 64.87, 69.85, 2 CHOH 66.55, 154.91, 156.19, 3 Cquaternaire 173.75, COOH
26		HCl	91-93	DMSO-d6 25.76, 37.28, 3 CH3 43.28, CH2 64.27, CH 115.21, CH2 137.55, CH 159.79, 160.77, 2 Cquaternaire
27		HCl	>260	DMSO-d6 25.69, 27.25, 4 CH2 39.13, 2 CH3 67.25, Cquaternaire 70.01, CH2 72.50, CH 128.17, 128.34, 129.07, 5 CH 139.79, 156.81, 158.30, 3 Cquaternaire
28		HCl	>250	DMSO-d6 29.83, 34.4, 4 CH2 38.83, 2 CH3 66.17, CH 67.06, 156.25, 157.28, 3 Cquaternaire
29		carbonate	133-135	DMSO-d6 7.25, 26.81, 2 CH3 34.32, CH2 37.17, 2 CH3 68.59, 156.46, 157.71, 160.78, 4 C quaternaire
30		carbonate	140-144	8.68, 2CH3 34.54, 2 CH2 37.91, 2 CH3 74.98, 157.84, 159.14, 160.82, 4 Cquaternaire

31		HCl	207-209	DMSO-d6 22.50, 2 CH2 38.00, 2 CH3 39.78, 2 CH2 75.51, 157.18, 158.37, 3 Cquaternaire
32		carbonate	Se décompose	DMSO-d6 14.55, CH3 17.20, CH2 37.45, 2 CH3 39.00, CH2 62.43, CH 157.52, 159.04, 160.65, 3 Cquaternaire
33		HCl	>260	D2O 37.90, 2 CH3 48.69, CH2 154.82, 156.33, 2 Cquaternaire
34		paratoluènesu lfonate	201-203	DMSO-d6 21.65, CH3 25.95, 26.07, 26.58, 26.89, 27.50, 5 CH2 37.56, 2 CH3 44.74, 66.56, 126.32, 129.08, 6 CH 138.99, 145.86, 158.18, 156.86, 4 Cquaternaire
35		HCl	157-159	DMSO-d6 29.10, 37.86, 4 CH3 65.90, 154.82, 156.33, 3 Cquaternaire
36		paratoluènesu lfonate	251-253	DMSO-d6 21.14, 37.26, 3 CH3 114.80, 120.70, 126.41, 132.12, CF3 125.82, 128.54, 4 CH 138.37, 145.49, 155.78, 157.18, 4 Cquaternaire
37		paratoluènesu lfonate	159-161	DMSO-d6 21.17, 36.95, 3 CH3 42.60, CH2 62.10, 126.86, 127.21, 128.55, 128.63, 130.32, 10 CH 135.14, 138.30, 145.67, 156.18, 157.44, 5 Cquaternaire
38		HCl	>260	DMSO-d6 37.41, 2 CH3 37.47, 62.73, 4 CH2 64.76, 156.35, 157.77, 3 Cquaternaire

39		HCl	>260	DMSO-d6 34.12, 2 CH2 38.63, 42.60, 3 CH3 48.72, 2 CH2 64.01, 156.11, 157.78, 3 Cquaternaire
40		HCl	225-227	DMSO-d6 37.19, 2 CH3 56.58, 107.94, 110.93, 144.00, 4 CH 152.78, 155.85, 157.47, 3 Cquaternaire
41		paratoluènesulfonate	194-196	DMSO-d6 21.17, 37.03, 3 CH3 60.37, CH 70.05, CH2 115.08, 121.60, 125.84, 128.54, 129.95, 10 CH 138.28, 145.64, 156.40, 157.70, 158.45, 5 Cquaternaire
42		HCl	>260	DMSO-d6 24.12, 37.15, 5 CH3 39.90, Cquaternaire 68.39, CH 156.57, 158.10, 2 Cquaternaire
43		HCl	Se décompose	DMSO-d6 22.95, 23.05, 2 CH3 25.87, CH 36.94, 2 CH3 45.71, CH2 62.38, CH 157.15, 157.42, 158.34, 3 Cquaternaire
44		HCl	213-215	DMSO-d6 15.99, 17.12, 2 CH3 34.57, CH 37.17, 2 CH3 65.68, CH 156.45, 158.12, 2 Cquaternaire
45		paratoluènesulfonate	217-219	DMSO-d6 21.17, CH3 22.53, 24.48, 25.30, 3 CH2 37.20, 2 CH3 40.07, 64.37, 2 CH 125.68, 125.83, 127.19, 128.61, 6 CH 138.53, 145.24, 156.06, 157.36, 4 Cquaternaire

On donnera ci-après des résultats des études pharmacologiques.

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIDIABETIQUE CHEZ LE RAT N0STZ

5

On a déterminé l'activité antidiabétique des composés de formule (I) par voie orale sur un modèle expérimental de diabète non insulino-dépendant, induit chez le rat par la Streptozotocine.

10 Le modèle de diabète, non insulino-dépendant, est obtenu chez le rat par une injection néonatale (le jour de la naissance) de streptozotocine.

Les rats diabétiques utilisés sont âgés de 8 semaines. La stabulation des animaux est réalisée, du jour de leur naissance au jour de l'expérimentation, dans une animalerie à température régulée de 21 à 22°C et soumise à un cycle fixe de lumière (de 7 à 19 h) et d'obscurité (de 19 à 7 h). Leur alimentation a
15 consisté en un régime d'entretien, eau et nourriture ont été fournies «ab libitum», à l'exception du jeûne de 2 heures précédant les tests où la nourriture est retirée (état postabsorptif).

Les rats sont traités par voie orale pendant un (J1) ou quatre (J4) jours avec le produit à tester. Deux heures après la dernière administration du produit
20 et 30 minutes après anesthésie des animaux au Pentobarbital sodique (Nembutal®), un prélèvement sanguin de 300 µL est effectué à l'extrémité de la queue.

A titre d'exemple sont rassemblés dans le tableau III des résultats obtenus. Ces résultats montrent l'efficacité des composés de formule (I) pour
25 faire diminuer la glycémie chez les animaux diabétiques. Ces résultats sont exprimés en pourcentage d'évolution de la glycémie à J1 et J4 (nombre de jours de traitement) par rapport à J0 (avant le traitement).

TABLEAU III

composés	20 mg/kg/J		200 mg/kg/J	
	J1	J4	J1	J4
1	-7	-2	-13	-15
2	-11	-10	-12	-12
3	-10	-8	-18	-22
4	0	-1	-20	-10
7	-8	-11	-10	-16
15	-8	-9	-4	-5
17	-12	-8	-8	-14
18	-6	-4	-29	-28
19	-10	-6	-4	-14
21	-7	-2	-21	-24
22	-23	-16	-13	0
25	-4	-11	-7	-6
26	-6	-11	-14	-9
27	-14	-9	-12	-13
28	-4	-1	-4	-13
31	-5	-11	-3	-15
32	2	0	-22	-18
33	-7	-6	-9	-14
34	-5	-15	-6	-21
37	-7	-8	-10	-15
39	-6	-6	-4	-7
40	-8	-12	-18	-18
42	-5	-4	-26	-17
43	-4	-16	-12	-17
44	-7	-6	-22	-25

5

ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIGLYCATION

Les composés (I) sont aussi capables d'inhiber les réactions dites de Maillard par «effet de captation» sur les dérivés α -dicarbonilés tel que le glyoxal -
 10 c'est l'effet antiglycation. Cet effet inhibiteur de la réaction de Maillard par les composés selon l'invention a été étudié *in vitro* par dosage des cétaamines ("fructosamines") produites lors de l'incubation de l'albumine avec le méthylglyoxal en présence ou non d'un composé de formule (I) selon l'invention.

Une solution d'albumine bovine à 6,6 mg/ml dans du tampon phosphate
 15 0,2 M pH 7,4 est incubée avec du méthylglyoxal 1mM en présence ou non d'un

composé selon l'invention à une concentration de 10 mM. L'incubation est faite dans des conditions stériles à 37°C pendant 6 jours. A la fin de la période d'incubation, la quantité de cétaamines est mesurée avec un kit de dosage de fructosamine commercialement disponible (kit «FRA», référence produit :

5 0757055, produits Roche S.A) suivant les instructions du fabricant.

A titre d'exemple sont rassemblés dans le tableau IV des résultats obtenus dans ces conditions expérimentales : taux de fructosamine après incubation de l'albumine avec le méthylglyoxal en présence des composés (I) selon l'invention par rapport au taux de fructosamine quand l'albumine est incubée avec le
10 méthylglyoxal en absence des composés (I) selon l'invention.

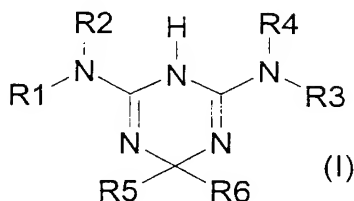
TABLEAU IV

Composés (I)	Baisse du taux de fructosamines (%)
1	62
10	80
11	89
12	90
13	95
18	69
33	79
34	64
36	66
37	65
40	66
43	68
45	67

REVENDICATIONS

1- Composés de formule générale (I)

5



dans laquelle :

10

R1, R2, R3, et R4 sont choisis indépendamment parmi les groupes :

-H,

-alkyle (C1-C20) substitué ou non par halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), cycloalkyle (C3-C8),

15

-alkylène (C2-C20) substitué ou non par halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5)

-alkyne (C2-C20) substitué ou non par halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5)

-cycloalkyle (C3-C8) substitué ou non par alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5)

20

-hétérocycloalkyle (C3-C8) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5)

-aryl (C6-C14) alkyle (C1-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

25

-aryle (C6-C14) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-hétéroaryle (C1-C13) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou
5 carboxyéthyle,

R1 et R2 d'une part et R3 et R4 d'autre part pouvant former avec l'atome d'azote un cycle à n chaînons (n compris entre 3 et 8) comprenant ou non un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et pouvant être substitué par un ou plusieurs groupements suivants : amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5),
10 alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

R5 et R6 sont choisis indépendamment parmi les groupes :

-H,

15 -alkyle (C1-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-alkylène (C2-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène,
20 alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-alkyne (C2-C20) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-
25 C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-cycloalkyle (C3-C8) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-
30 C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-hétérocycloalkyle (C3-C8) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy,

aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-aryle (C6-C14) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

-hétéroaryle (C1-C13) portant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

- aryl (C6-C14) alkyle(C1-C5) substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

R5 et R6 pouvant former avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés un cycle à m chaînons (m compris entre 3 et 8) comprenant ou non un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et pouvant être substitué par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

ou pouvant former avec l'atome de carbone un reste polycyclique en C10-C30 substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

l'atome d'azote d'un groupe hétérocycloalkyle ou hétéroaryle pouvant être substitué par un groupe alkyle (C1-C5), cycloalkyle (C3-C8), aryle(C6-C14), aryl(C6-C14)alkyle(C1-C5) ou acyle(C1-C6),

à l'exclusion des composés de formule I dans laquelle :

a - R1 = H, R2 = H, R3 = H, R5 = CH3, R6 = CH3 et R4 = phénéthyle, phénoxyéthyle, 2-phénylthioisopropyle ou benzyle ;

b - R1 = H, R2 = H, R3 = H ou CH3, R4 = H, méthyle, butyle ou phénéthyle, R5 = H ou éthyle et R6 est 3-méthyl-5-isoxazolyle, 5-méthyl-3-isoxazolyle, 3-méthyl-5-pyrazolyle ou (5-méthyl-3-isoxazolyl)méthyle,

c - R1, R2, R3 et R4 représentent un atome d'hydrogène,

5 ainsi que les formes tautomères, énantiomères, diastéréoisomères et épimères et les sels pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R5 est l'hydrogène.

10

3 - Composés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R5 et R6 forment avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés un cycle à m chaînons, (m compris entre 3 et 8) comprenant ou non un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O, S et pouvant être substitué par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5),
15 aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle,

ou forment avec l'atome de carbone un reste polycyclique en C10-C30 substitué ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5),
20 alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle.

4 - Composés de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R5 est un groupe alkyle (C2-C20) substitué par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle.
25

5 - Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R5 et R6 sont choisis parmi des groupes alkyle (C1-C20) substitués ou non par amino, hydroxy, thio, halogène, alkyle (C1-C5), alkoxy (C1-C5), alkylthio (C1-C5), alkylamino (C1-C5), aryl (C6-C14) oxy, aryl (C6-C14) alkoxy (C1-C5), cyano, trifluorométhyle, carboxy, carboxyméthyle ou carboxyéthyle.
30

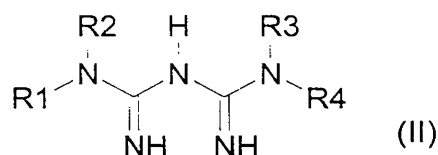
6 - Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans laquelle R1 et R2 sont choisis indépendamment parmi les groupes spécifiés à la revendication 1 à l'exception de l'atome d'hydrogène et R3 et R4 représentent un hydrogène.

5

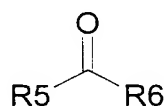
7- Composés de formule (I) selon la revendication 6, dans laquelle R1 et R2 sont un groupe méthyle et R3 et R4 représentent un hydrogène.

10

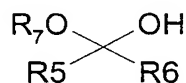
8 - Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1 comprenant la réaction d'un composé de formule générale (II)



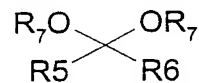
dans laquelle R1, R2, R3 et R4 sont définis tels que précédemment, avec un composé de formule générale (III), (IV) ou (V)



(III)



(IV)



(V)

15

dans lesquelles R5 et R6 sont définis tels que précédemment et R7 est un groupement méthyle ou éthyle, dans un solvant polaire en présence d'un acide organique ou minéral.

20 9 - Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

10 - Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance.

25

11 - Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement du diabète.

12 - Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7,
5 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des pathologies dues à la formation d'AGE's.

13 - Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de pathologies choisies
10 parmi les complications rénales, l'athérosclérose, l'angiopathie, la maladie d'Alzheimer, les maladies neurodégénératives et la sénilité.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/00241

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D251/10 C07D251/52 C07D251/72 A61P3/10 A61K31/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 31088 A (ABBOTT LAB) 24 June 1999 (1999-06-24) claims 1,30; examples ---	1,9-13
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 197911 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1979-20599B XP002150918 -& JP 54 014986 A (TAIHO PHARM CO LTD), 3 February 1979 (1979-02-03) cited in the application abstract --- -/--	1,9-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *B* earlier document but published on or after the international filing date
- *C* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another publication or other special reason (as specified)
- *D* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *E* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 April 2001

Date of mailing of the international search report

10/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/00241

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HIRANO, KANEO ET AL: "6-Amino-1,4-dihydro-2-substituted amino-1,3,5-triazines" retrieved from STN Database accession no. 79:137200 XP002151148 * CAS RN 50398-94-2 * & JP 48 064088 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 5 September 1973 (1973-09-05)</p>	1,9
X	<p>"JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 6, no. 4, 1963, pages 370-378, XP002128704 ISSN: 0022-2623 tables</p>	1,9
X	<p>STEVENS, M. F. G. ET AL: "Introduction of a triflate group into sterically hindered positions in 1-aryl-4,6-diamino-1,3,5-triazines and their Dimroth rearrangement products" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol. 30, no. 4, 1993, pages 849-853, XP002151147 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X * tableau page 852 *</p>	1
X	<p>US 3 287 366 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 22 November 1966 (1966-11-22) the whole document</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/00241

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9931088	A	24-06-1999	US 6150362 A AU 1818599 A BG 104584 A EP 1037886 A NO 20003018 A ZA 9811227 A	21-11-2000 05-07-1999 31-01-2001 27-09-2000 04-08-2000 21-06-1999
JP 54014986	A	03-02-1979	JP 1377148 C JP 61041915 B	08-05-1987 18-09-1986
JP 48064088	A	05-09-1973	NONE	
US 3287366	A	22-11-1966	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 01/00241

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D251/10 C07D251/52 C07D251/72 A61P3/10 A61K31/53

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61P A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 31088 A (ABBOTT LAB) 24 juin 1999 (1999-06-24) revendications 1,30; exemples ---	1,9-13
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 197911 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1979-20599B XP002150918 -& JP 54 014986 A (TAIHO PHARM CO LTD), 3 février 1979 (1979-02-03) cité dans la demande abrégé --- -/--	1,9-13

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 avril 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/05/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bosma, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema internationale No

PCT/FR 01/00241

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HIRANO, KANEO ET AL: "6-Amino-1,4-dihydro-2-substituted amino-1,3,5-triazines" retrieved from STN Database accession no. 79:137200 XP002151148 * CAS RN 50398-94-2 * & JP 48 064088 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 5 septembre 1973 (1973-09-05)</p> <p>----</p>	1,9
X	<p>"JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 6, no. 4, 1963, pages 370-378, XP002128704 ISSN: 0022-2623 tableaux</p> <p>----</p>	1,9
X	<p>STEVENS, M. F. G. ET AL: "Introduction of a triflate group into sterically hindered positions in 1-aryl-4,6-diamino-1,3,5-triazines and their Dimroth rearrangement products" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol. 30, no. 4, 1993, pages 849-853, XP002151147 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X * tableau page 852 *</p> <p>----</p>	1
X	<p>US 3 287 366 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 22 novembre 1966 (1966-11-22) le document en entier</p> <p>-----</p>	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema: internationale No

PCT/FR 01/00241

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9931088 A	24-06-1999	US 6150362 A AU 1818599 A BG 104584 A EP 1037886 A NO 20003018 A ZA 9811227 A	21-11-2000 05-07-1999 31-01-2001 27-09-2000 04-08-2000 21-06-1999
JP 54014986 A	03-02-1979	JP 1377148 C JP 61041915 B	08-05-1987 18-09-1986
JP 48064088 A	05-09-1973	AUCUN	
US 3287366 A	22-11-1966	AUCUN	